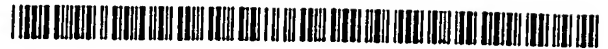


(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 5 月 21 日 (21.05.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/041787 A1

(51) 国際特許分類: C07D 215/14, 319/06
(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/014134
(22) 国際出願日: 2003 年 11 月 6 日 (06.11.2003)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願2002-322170 2002 年 11 月 6 日 (06.11.2002) JP
特願2002-322172 2002 年 11 月 6 日 (06.11.2002) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社
クラレ (KURARAY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒710-8622 岡
山県 倉敷市 酒津 1 6 2 1 番地 Okayama (JP). 日産化

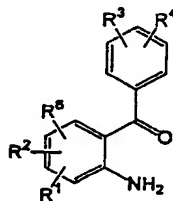
学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒101-0054 東京都 千代田区 神田錦町
三丁目 7 番地 1 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長嶋 謙介
(NAGASHIMA, Kensuke) [JP/JP]; 〒959-2691 新潟県
北蒲原郡 中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社クラ
レ内 Niigata (JP). 福本 隆司 (FUKUMOTO, Takashi)
[JP/JP]; 〒959-2691 新潟県 北蒲原郡 中条町倉敷町
2 番 2 8 号 株式会社クラレ内 Niigata (JP). 林原 太津
彦 (HAYASHIBARA, Tatsuhiko) [JP/JP]; 〒959-2691 新
潟県 北蒲原郡 中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社ク
ラレ内 Niigata (JP). 島原 正浩 (TORIHARA, Masahiro)
[JP/JP]; 〒959-2691 新潟県 北蒲原郡 中条町倉敷町
2 番 2 8 号 株式会社クラレ内 Niigata (JP).

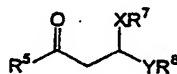
(続葉有)

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING QUINOLINECARBALDEHYDE

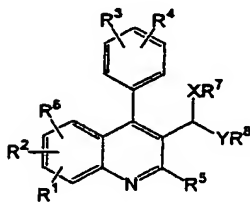
(54) 発明の名称: キノリンカルバルデヒド類の製造方法



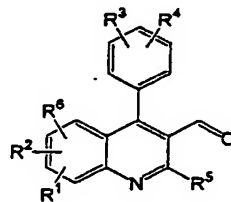
(I)



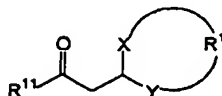
(II)



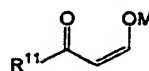
(III)



(IV)



(II-1)



(V)



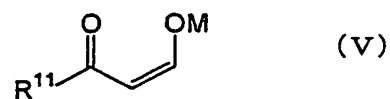
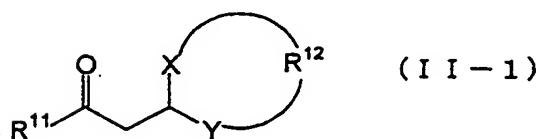
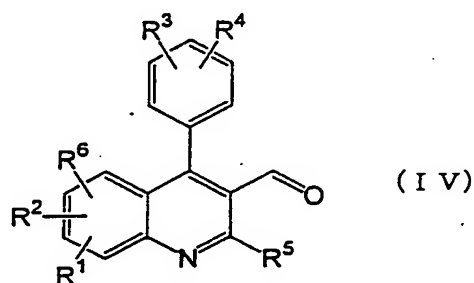
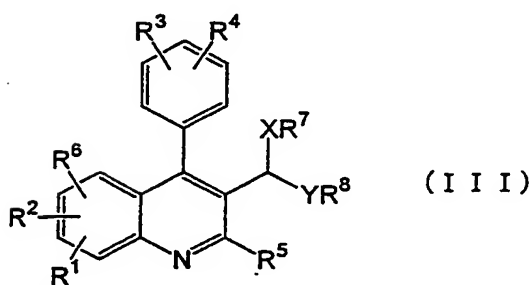
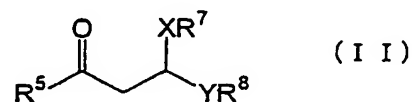
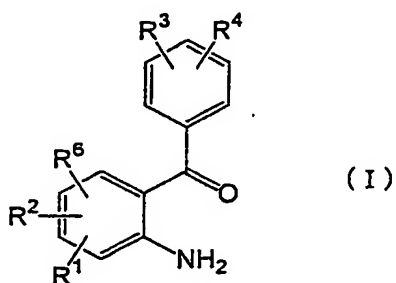
(VI)

(57) Abstract: A novel process for producing a quinolinecarbaldehyde (IV) which comprises reacting an aminobenzophenone compound (I) with a β -ketoaldehyde derivative (II) in the presence of an acid to obtain a quinolinecarbaldehyde derivative (III) and then hydrolyzing the quinolinecarbaldehyde derivative; and a process for producing a novel β -ketoaldehyde derivative (II-1) which comprises reacting a metal alkoxide compound (V) with a diol derivative (VI) in the presence of an acid.

(続葉有)

(57) 要約:

アミノベンゾフェノン類 (I) と β -ケトアルデヒド誘導体 (II) を、酸の存在下に反応させてキノリンカルバルデヒド誘導体 (III) を得、次いで、該キノリンカルバルデヒド誘導体を加水分解することからなるキノリンカルバルデヒド類 (IV) の新規製造方法、および、金属アルコキシド化合物 (V) とジオール誘導体化合物 (VI) を酸の存在下に反応させることからなる、新規な β -ケトアルデヒド誘導体 (II-1) を製造する方法。





(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044
大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村
大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特
許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッ
パ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

キノリンカルバルデヒド類の製造方法

技術分野

- 5 本発明は、キノリンカルバルデヒド類の製造方法、およびその製造方法における新規な原料ないし中間体である β -ケトアルデヒド誘導体とキノリンカルバルデヒド誘導体、さらには、該新規な β -ケトアルデヒド誘導体の製造方法に関する。本発明により得られるキノリンカルバルデヒド類は医薬・農薬などの合成中間体、例えばコレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素の
- 10 阻害剤として知られるキノリン系メバロラクトン誘導体の合成中間体として有用である。

背景技術

- 従来、キノリンカルバルデヒド類、例えば 2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3-カルバルデヒドの製造方法としては、(1)
- 15 相当するキノリンカルボン酸エステルをジイソブチルアルミニウムヒドリドなどの金属水素化物を用いて還元して対応するキノリンカルビノール、すなわち 4-(4'-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-3-ヒドロキシメチルキノリンを得、次いで該化合物を、ピリジニウムクロクロメート、オキサリルクロリド/ジメチルスルホキシド/第3級アミン (Swern 酸化)、三酸化硫黄ピリジン錯体などの酸化剤を用いて酸化する方法 (例えば、特開平 01-279866 号公報、特開平 06-329540 号公報参照)、(2) 4-(4'-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-3-ヒドロキシメチルキノリンを、ジクロロメタンなどの溶媒中で、ニトロキシラジカル誘導体の存在下に次亜ハロゲン酸塩を用いて酸化する方法 (例えば、特開平 08-27114 号公報参照) が知
- 20
- 25 られている。

しかし、上記の方法 (1) および方法 (2) はいずれも、キノリンカルバルデヒド類を製造するに際して、対応するキノリンカルビノールを原料として用い、アルコール部分をアルデヒドに酸化する方法であり、このキノリンカルビノール

は、相当するキノリンカルボン酸エステルを還元して得る必要があることから、工程が煩雑である。また、方法（１）は、酸化剤としてピリジニウムクロクロメートを用いる場合、環境上有害なクロムイオンを含有する廃液処理の問題があり、S w e r n 酸化反応や三酸化硫黄ピリジン錯体を用いる酸化反応においては臭気の甚だしいジメチルスルフィドが副生するという問題点を有している。また、方法（２）は、通常、溶媒としてジクロロメタンなどの環境上有害なハロゲン化炭化水素を用いる必要があるなどの問題を有している。

したがって、これらの方法はいずれもキノリンカルバルデヒド類の工業的に有利な製造方法とは言い難く、短い工程で、効率よく工業的に有利に製造し得る方法が求められている。

また、本明細書において述べる新たな発明のキノリンカルバルデヒド類の製造方法における原料化合物の１つであるβ-ケートアルデヒド誘導体として、例えば3-シクロプロピルー1, 1-ジエトキシ-3-オキソプロパンが知られており、該化合物は、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトンと、硫酸存在下にエタノールと反応させることによって製造される（ウクラインスキー・キシシェスキー・ジャーナル（Ukr. Khim. Zh.）第42頁、第4号、第407頁（1976年）参照）。

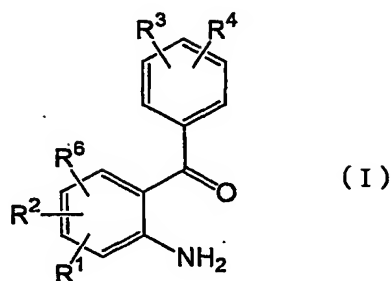
しかし、該化合物は安定性が低く、例えば塩基性条件下ではエトキシ基がベータ脱離、エノール化し、また酸性条件下ではアセタール部位が容易に加水分解しやすいという問題があるため、この化合物を原料として使用する場合には、分解が生じ、目的化合物の収率が低下するなどの問題点があった。そのため、酸性条件下でも安定なβ-ケートアルデヒド誘導体が求められていた。

発明の開示

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、キノリンカルバルデヒド類を従来法に比較して短工程で、簡便で、工業的に有利に製造し得る方法を見出し、また、該製造方法における原料化合物として有用なβ-ケートアルデヒド誘導体を見出して本発明を完成した。

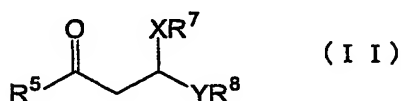
すなわち、本発明は、以下のとおりのものである。

(1) 一般式 (I)



- 10 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、または $R^9R^{10}N-$ (R^9 および R^{10} はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル
- 15 基を表す。)を表す。また、 R^1 と R^2 は一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ を表してもよい。]

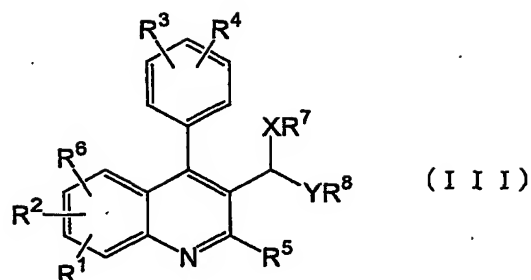
で示されるアミノベンゾフェノン類 [以下、これをアミノベンゾフェノン類 (I) と略記する] と一般式 (II)



- (式中、 R^5 は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 R^7 および R^8 はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよいアルキレン
- 25 基、置換基を有していてもよいアリーレン基もしくはアラルキレン基を表し、XおよびYは同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される β -ケトアルデヒド誘導体 [以下、これを β -ケトアルデヒド誘導体 (III) と略記する] を酸の存在下に反応させることにより一般式 (III)

5

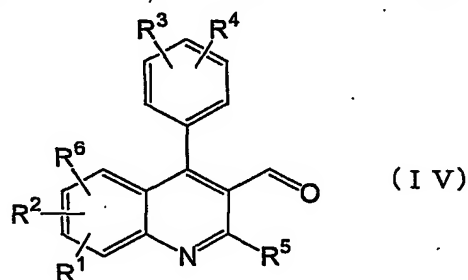


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X および Y は上記定義のとおりである。)

10

で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体〔以下、これをキノリンカルバルデヒド誘導体 (III) と略記する〕を得、次いで該キノリンカルバルデヒド誘導体 (III) を加水分解することを特徴とする一般式 (IV)

15



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上記定義のとおりである。)

で示されるキノリンカルバルデヒド類〔以下、これをキノリンカルバルデヒド類 (IV) と略記する〕の製造方法。

20

(2) アミノベンゾフェノン類 (I) と β -ケトアルデヒド誘導体 (II) を酸の存在下に反応させることを特徴とするキノリンカルバルデヒド誘導体 (III) の製造方法。

(3) キノリンカルバルデヒド誘導体 (III) を加水分解することを特徴とするキノリンカルバルデヒド類 (IV) の製造方法。

25

(4) 各一般式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が水素原子であり、 R^4 がハロゲン原子であり、 R^5 が炭素数1～6のアルキル基であり、 R^7 および R^8 が一緒になってアルキレン基であり、 X および Y がともに酸素原子である (1) に記載のキノリンカルバルデヒド類 (IV) の製造方法。

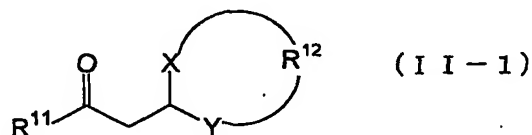
(5) 各一般式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が水素原子であり、 R^4 がフッ素原子であり、 R^5 がシクロプロピル基であり、 R^7 および R^8 が一緒になってエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または2,2-ジメチルトリメチレン基のいずれかの基であり、XおよびYがともに酸素原子である(4)に記載のキノリンカルバルデヒド類(IV)の製造方法。

(6) 上記製造方法における中間体であるキノリンカルバルデヒド誘導体(II I)。

(7) R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が水素原子であり、 R^4 がハロゲン原子であり、 R^5 が炭素数1~6のアルキル基であり、 R^7 および R^8 が一緒になってアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である(6)に記載のキノリンカルバルデヒド誘導体(II I)。

(8) R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が水素原子であり、 R^4 がフッ素原子であり、 R^5 がシクロプロピル基であり、 R^7 および R^8 が一緒になってエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または2,2-ジメチルトリメチレン基のいずれかの基であり、XおよびYがともに酸素原子である(7)に記載のキノリンカルバルデヒド誘導体(II I)。

(9) 一般式(II-1)



(式中、 R^{11} は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、 R^{12} は置換基を有していてもよいアルキレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基もしくはアラルキレン基を表し、XおよびYは同一または異なってそれぞれ酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される β -ケトアルデヒド誘導体[以下、これを β -ケトアルデヒド誘導体(II-1)と略記する]。

(10) R^{12} が置換基を有していてもよい炭素数2~6のアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である(9)に記載の β -ケトアルデヒド誘導体

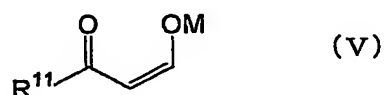
(I I - 1)。

(1 1) R^{11} が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 R^{12} がエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、または2, 2-ジメチルトリメチレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である(1 0)に記載のβ-ケトアルデヒド誘導体(I I - 1)。

(1 2) R^{11} が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 R^{12} がエチレン基であり、XおよびYがそれぞれ酸素原子および硫黄原子である(9)に記載のβ-ケトアルデヒド誘導体(I I - 1)。

(1 3) 一般式(V)

10



(式中、 R^{11} は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、Mはアルカリ金属を表す。)

で示される金属アルコキシド化合物[以下、これを金属アルコキシド化合物(V)と略記する]と、一般式(V I)



(式中、 R^{12} は置換基を有していてもよいアルキレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基もしくはアラルキレン基を表し、XおよびYは同一または異なってそれぞれ酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される化合物[以下、これを化合物(V I)と略記する]を酸の存在下に反応させることを特徴とするβ-ケトアルデヒド誘導体(I I - 1)の製造方法。

(1 4) R^{11} が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 R^{12} が炭素数2~6のアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である(1 3)に記載の製造方法。

(1 5) R^{11} が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 R^{12} がエチ

レン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または2, 2-ジメチルト
リメチレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である（14）に記載の製造
方法。

- 5 (16) R¹¹が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、R¹²がエチ
レン基であり、XおよびYがそれぞれ酸素原子および硫黄原子である（13）に
記載の製造方法。

発明を実施するための最良の形態

（化合物）

- 10 上記各一般式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰および
R¹¹がそれぞれ表すアルキル基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよい。
好ましくは炭素数1～6、より好ましくは炭素数1～4の直鎖状または分岐状の
アルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-
ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、
15 ヘキシル基などが、また好ましくは炭素数3～6の環状アルキル基、例えばシク
ロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙
げられる。これらのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基とし
ては、例えば水酸基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基など
の好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；フェニル基、p-メトキシフェニル
20 基、p-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数6～10の置換基を有してい
てもよいアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロ
ゲン原子などが挙げられる。また、シクロアルキル基の場合、さらに、メチル基、
エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t
ert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基などの好ましくは
25 炭素数1～6の直鎖状または分岐状のアルキル基で置換されていてもよい。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶がそれぞれ表すアリール基としては、好ま
しくは炭素数6～10のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げ
られる。R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷およびR⁸がそれぞれ表すアラルキル基と

しては、アルキル部分として好ましくは炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を有し、アリー
ール部分としては炭素数 6 ～ 10 のアリーール基を有するアラルキル基、例えばベ
ンジル基、ナフチルメチル基などが挙げられる。これらのアリーール基およびアラ
ルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；

- 5 メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブ
チル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などの好ましく
は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキ
シ基などの好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基；フェニル基、*p*-メトキシ
フェニル基、*p*-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数 6 ～ 10 の置換基を
10 有していてもよいアリーール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子な
どのハロゲン原子などが挙げられる。

- 15 R¹、R²、R³、R⁴およびR⁶がそれぞれ表すアルコキシ基としては、好ましく
は炭素数 1 ～ 4 の直鎖状または分岐状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エト
キシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などが挙げられる。これらのアルコキシ基は
置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メトキシ基、
エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルコ
キシ基；フェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-クロロフェニル基などの好
ましくは炭素数 6 ～ 10 の置換基を有していてもよいアリーール基；フッ素原子、
塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

- 20 R¹、R²、R³、R⁴およびR⁶がそれぞれ表すアリーールオキシ基としては、アリ
ール部分として好ましくは炭素数 6 ～ 10 のアリーール基を有するアリーールオキシ
基、例えばフェノキシ基、ナフチルオキシ基などが挙げられる。これらのアリー
ールオキシ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸
基；メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イ
ソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などの好ま
しくは炭素数 1 ～ 6 のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブ
トキシ基などの好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基；フェニル基、*p*-メト
25 キシフェニル基、*p*-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数 6 ～ 10 の置換

基を有していてもよいアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

5 R¹、R²、R³、R⁴およびR⁶がそれぞれ表すハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられ、これらの中でもフッ素原子が好ましい。

10 R¹、R²、R³、R⁴およびR⁶がそれぞれ表す保護されていてもよい水酸基における水酸基の保護基としては、水酸基を保護する目的のために通常用いられる保護基であれば特に制限はなく、例えばベンジル基などのアラルキル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基などの三置換シリル基；メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基などのエーテル型保護基などが挙げられる。

15 R⁷およびR⁸がそれぞれ表すアシル基としては、例えばアセチル基などの好ましくはアルキル部分として炭素数1～6の直鎖状または分岐状のアルキル基を有するアルキルカルボニル基；ベンゾイル基などの好ましくはアリール部分として炭素数6～10のアリール基を有するアリールカルボニル基などが挙げられる。これらのアシル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基などの好ましくは炭素数1～6のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；フェニル基、p-メトキシフェニル基、p-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数6～10の置換基を有していてもよいアリール基などが挙げられる。

25 R⁷およびR⁸が一緒になって表すアルキレン基、およびR¹²が表すアルキレン基としては、好ましくは炭素数2～6の直鎖状または分岐状のアルキレン基、例えばエチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-メチルトリメチレン基、ペンタメチレン基、2,2-ジメチルトリメチレン基などが挙げられる。なかでも、エチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、2,2-ジ

メチルトリメチレン基が特に好ましい。これらのアルキレン基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；フェニル基、
p-メトキシフェニル基、p-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数6～1
5 0の置換基を有していてもよいアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

R⁷およびR⁸が一緒になって表すアリーレン基、およびR¹²が表すアリーレン基としては、好ましくは炭素数6～10のアリーレン基、例えばo-フェニレン基、2,3-ナフタレンジイル基などが挙げられる。これらのアリーレン基は置
10 換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基などの好ましくは炭素数1～6のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；フェニル基、p-メトキシフェニル基、p-クロ
15 ロフェニル基などの置換基を有していてもよい好ましくは炭素数6～10のアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

Mで表されるアルカリ金属としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどが挙げられる。

20 R⁷およびR⁸が一緒になって表すアラルキレン基、およびR¹²が表すアラルキレン基としては、アルキレン部分に好ましくは炭素数2～6のアルキレン基を有し、アリーレン部分に好ましくは炭素数6～10のアリーレン基を有するアラルキレン基、例えば、1,2-ベンゾ-2-ブテン基、2,3-ナフト-2-ブテン基などが挙げられる。

25 アミノベンゾフェノン類(I)として、好ましくはR¹、R²、R³およびR⁶が水素原子であり、R⁴がハロゲン原子である化合物が挙げられる。

アミノベンゾフェノン類(I)として、より好ましくはR¹、R²、R³およびR⁶が水素原子であり、R⁴がフッ素原子である化合物が挙げられる。

β -ケトアルデヒド誘導体 (I I) として、好ましくは R^5 が炭素数1~6のアルキル基であり、XおよびYがともに酸素原子であり、 R^7 および R^8 が一緒になってアルキレン基である化合物が挙げられる。

β -ケトアルデヒド誘導体 (I I) のうち、特に好ましいものは、 R^5 が置換基を有していてもよいアルキル基を表し、 R^7 および R^8 が一緒になって置換基を有していてもよいアルキレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基もしくはアラルキレン基を形成する化合物〔以下、これを β -ケトアルデヒド誘導体 (I I-1) と略記する〕である。

さらに、 β -ケトアルデヒド誘導体 (I I-1) として、特に好ましいものは、 R^{11} が置換基を有していてもよいシクロアルキル基、 R^{12} がエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、または2, 2-ジメチルトリメチレン基のいずれかの基、XおよびYがともに酸素原子であるか、それぞれ酸素原子および硫黄原子である化合物であり、例えば2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1, 3-ジオキサン、2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサン、2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン、2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1, 3-ジオキソラン、2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-4-メチル-1, 3-ジオキソラン、2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1-オキサ-3-チオラン、2-アセトニル-5-メチル-1, 3-ジオキサン、2-アセトニル-4-メチル-1, 3-ジオキソラン、2-(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサン、2-(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-4-メチル-1, 3-ジオキソランなどが挙げられる。

本発明に係る新規な β -ケトアルデヒド誘導体 (I I-1)、および新規な中間体であるキノリンカルバルデヒド誘導体 (I I I) は、コレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の阻害剤として知られるキノリン系メバロラクトン誘導体などの合成中間体として有用なキノリンカルボアルデヒド誘導体を工業的に有利に製造する本発明の製造方法における原料ないし中間体とし

て有用であるばかりでなく、各種の医薬・農薬の合成中間体として広く利用することができる。

(製造方法)

5 工程1 アミノベンゾフェノン類 (I) と β -ケトアルデヒド誘導体 (II) を酸の存在下に反応させることによりキノリンカルバルデヒド誘導体 (III) を得る工程：

10 工程1は、溶媒の不存在下または存在下に行うことができる。使用できる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素；トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド；ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル；ブタノール、エチレングリコール、2-メチルプロパンジオールなどのアルコールなどが挙げられる。これらの溶媒は1種を単独で用いても、2種以上を混合して用いてもよい。溶媒の使用量は特に制限されないが、生産性および経済性などの観点から、アミノベンゾフェノン類
15 (I) に対して2～20質量倍の範囲であるのが好ましい。

工程1において使用する酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのスルホン酸；トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸などのカルボン酸；硫酸、塩酸などの鉱酸；塩化亜鉛、塩化チタンなどのルイス酸などが挙げられる。これらの中でも、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのスル
20 ホン酸を用いるのが好ましい。酸の使用量は特に制限されないが、通常、アミノベンゾフェノン類 (I) 1モルに対して、0.01～2モルの範囲であるのが好ましく、経済性および選択率向上の観点から、0.05～1.2モルの範囲であるのがより好ましい。また、これらの酸とアミノベンゾフェノン類 (I) の塩を工程1における酸として用いることもできる。

25 β -ケトアルデヒド誘導体 (II) の使用量は、アミノベンゾフェノン類 (I) 1モルに対して、通常、0.8モル以上であるのが好ましく、経済性の観点から、0.8～2モルの範囲であるのが好ましく、1～1.5モルの範囲であるのが特に好ましい。

工程 1 の温度は、50～120℃の範囲であるのが好ましく、60～90℃の範囲であるのがより好ましい。

工程 1 では、反応に伴い水が副生する。工程 1 はかかる水を反応系外に除去しながら行ってもよく、例えば、減圧下で水を留去させながら反応を行う方法；水
5 と共沸する溶媒を共存させて共沸蒸留により水を留去させながら反応を行う方法；モレキュラーシーブス、硫酸マグネシウムなどの脱水剤の存在下に反応を行う方法などを挙げることができる。

工程 1 は、例えば、アミノベンゾフェノン類 (I)、 β -ケートアルデヒド誘導体 (II)、酸および必要に応じて溶媒を混合し、所定温度で攪拌することにより
10 行うことができる。

工程 1 により得られた反応混合物は、そのまま以下に述べる次工程に供することもできる。また、該反応混合液に水；炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ水溶液を加えて有機層と水層を分液した後、有機層を濃縮し、得られる残留物を必要に応じて再結晶、シリ
15 カゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製した後、以下に述べる工程 2 に用いてもよい。

なお、工程 1 における一方の原料である β -ケートアルデヒド誘導体 (II) の好適な一態様である β -ケートアルデヒド誘導体 (II-1) は金属アルコキシド化合物 (V) と化合物 (VI) を、酸の存在下に反応させることにより製造
20 することができる。

本反応の原料である金属アルコキシド化合物 (V) としては、例えばナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトンなどが挙げられ、また、他方の原料の化合物 (VI) としては、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、2-メチル-1, 3-プロパンジオール、2, 2-ジメ
25 チル-1, 3-プロパンジオール、(1, 2-, 1, 3-または 2, 3-) ブタンジオール、2-メルカプトエタノールなどが挙げられる。

反応は、化合物 (VI) を金属アルコキシド化合物 (V) に対して、過剰に、例えば、1.5～4 モル倍程度使用して行うのが好ましい。

5

10

20

25

工程 2 キノリンカルパルデヒド誘導体 (I I I) を加水分解することによりキ

ノリンカルバルデヒド類 (I V) を得る工程：

工程 2 は、好ましくは、酸の共存下で加水分解させる方法により行う。酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、過塩素酸などの鉱酸；酢酸、プロピオン酸、ギ酸、シュウ酸、グリコール酸などのカルボン酸；p-トルエンスルホン酸、メ
5 タンスルホン酸などのスルホン酸またはそれらの水和物もしくはそれらの塩；三フッ化ホウ素、塩化亜鉛などのルイス酸などが挙げられる。酸の使用量は特に制限されないが、通常、キノリンカルバルデヒド誘導体 (I I I) 1 モルに対して 0.01～5 モルの範囲であるのが好ましく、1～5 モルの範囲であるのがより好ましい。

- 10 工程 2 において、水の使用量は特に制限されないが、通常、キノリンカルバルデヒド誘導体 (I I I) 1 モルに対して 1 モル以上であるのが好ましく、生産性および経済性などの観点から、1～200 モルの範囲であるのがより好ましい。

- 工程 2 においては、反応を促進させるため、反応系中にケトンをさらに共存させてもよい。使用できるケトンとしては、例えばアセトン、メチルエチルケトン、
15 メチルイソブチルケトンなどが挙げられる。ケトンを共存させる場合、その使用量は特に制限されないが、キノリンカルバルデヒド誘導体 (I I I) 1 モルに対して、0.01～200 モルの範囲であるのが好ましく、1～10 モルの範囲であるのがより好ましい。

- 工程 2 は、溶媒の不存在下または存在下に行うことができる。使用できる溶媒
20 としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール；ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素；トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド；ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル；アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチ
25 ルスルホキシドなどのスルホキシドなどが挙げられる。これらの溶媒は 1 種を単独で用いても、2 種以上を混合して用いてもよい。溶媒の使用量は特に制限されないが、経済的な観点から、キノリンカルバルデヒド誘導体 (I I I) に対して、100 質量倍以下であるのが好ましい。これらの溶媒のうち、水と層分離するも

のは二層系で反応を行ってもよい。

工程 2 の温度は、使用する酸の種類、溶媒の種類などにより異なるが、通常、 $0 \sim 120^{\circ}\text{C}$ の範囲であるのが好ましい。反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常、 $1 \sim 60$ 時間の範囲である。

- 5 工程 2 は、例えば、キノリンカルバルデヒド誘導体 (III)、水、酸、必要に応じて溶媒およびケトンを混合し、所定温度で攪拌することにより行うことができる。

- このようにして得られたキノリンカルバルデヒド類 (IV) の反応混合物からの単離・精製は、有機化合物の単離・精製において一般的に用いられる方法により行うことができる。例えば、反応混合物に、水；炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液または水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ水溶液を加えて有機層と水層を分液した後、該有機層を濃縮し、得られる残留物を必要に応じて再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製する。
- 10

- 本発明において原料として使用する金属アルコキシド化合物 (V)、例えばナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトンは特開昭 49-124073 号公報に記載の方法に従い合成することができる。
- 15

(実施例)

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

20 実施例 1

- 窒素雰囲気下、攪拌機、温度計および滴下ロートを備えた内容量 200 ml の 4 口フラスコに、1, 3-プロパンジオール 31.8 g (417 mmol) および硫酸 31.28 g (312 mmol) を加え、次いで、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン 27.96 g (208.5 mmol) をメタノール
- 25 2.0 g に溶解させた溶液を、攪拌下、内温 25°C にて 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、内温を 60°C に昇温してさらに 1 時間攪拌した後、得られた反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 4.0 g に加え、有機層と水層を分液した。得られた有機層をガスクロマトグラフィーにて分析したところ、2- (2-シクロ

プロピル-2-オキソ-エチル)-1, 3-ジオキサンが27.0 g含まれていた(収率76%)。この有機層を濃縮した後、残留物を50 Paにて蒸留し、82~83℃の留分として2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1, 3-ジオキサン26.22 gを得た。

5 2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1, 3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm) δ : 0.82-0.89 (m, 2H)、0.99-1.04 (m, 2H)、1.88-1.95 (m, 1H)、1.96-2.12 (m, 1H)、2.80 (dd, $J=1.4\text{ Hz}$, 5.0 Hz, 2H)、3.78 (t, $J=12.0\text{ Hz}$, 2H)、4.06 (dd, $J=5.0\text{ Hz}$, $J=12.0\text{ Hz}$, 2H)、4.97 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H)

実施例2

窒素雰囲気下、攪拌機、温度計および滴下ロートを備えた内容量100 mlの4つ口フラスコに、2-メチル-1, 3-プロパンジオール26.86 g (298 mmol) および硫酸8.2 g (82 mmol) を加え、次いで、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン10 g (74.6 mmol) をメタノール20 g に溶解させた溶液を、攪拌下、内温25℃にて1時間かけて滴下した。滴下終了後、内温を60℃に昇温してさらに1時間攪拌した後、得られた反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液40 g に加え、有機層と水層を分液した。得られた有機層をガスクロマトグラフィーにて分析したところ、2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサンが9.92 g含まれていた(収率72%)。この有機層を濃縮した後、残留物を50 Paにて蒸留し、91~92℃の留分として2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサン9.11 gを得た。

25 トランス-2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm) δ : 0.70 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)、0.86-0.92 (m, 2H)、1.04-1.09

(m, 2H)、1.95–2.00 (m, 1H)、2.86 (d, $J=4.4$ Hz, 2H)、3.26 (t, $J=11.6$ Hz, 2H)、4.03 (dd, $J=11.8$ Hz, 4.7 Hz, 2H)、4.92 (t, $J=5.2$ Hz, 1H)

シス-2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1,3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm) δ : 0.86–0.92 (m, 2H)、1.04–1.09 (m, 2H)、1.28 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、2.00–2.15 (m, 1H)、2.86 (d, $J=4.4$ Hz, 2H)、3.79 (d, $J=11.4$ Hz, 1H)、3.96 (d, $J=11.4$ Hz, 2H)、4.99 (t, $J=5.2$ Hz, 1H)

実施例 3

窒素雰囲気下、攪拌機、温度計および滴下ロートを備えた内容量 100 ml の 4 つ口フラスコに、エチレングリコール 17.88 g (298 mmol) および硫酸 8.2 g (82 mmol, 1.1 モル倍) を加え、次いで、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン 10 g (74.6 mmol) をメタノール 20 g に溶解させた溶液を、攪拌下、内温 25 °C にて 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、内温を 60 °C に昇温してさらに 1 時間攪拌した後、得られた反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 g に加え、有機層と水層を分液した。得られた有機層をガスクロマトグラフィーにて分析したところ、2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1,3-ジオキソランが 8.77 g 含まれていた (収率 75%)。この有機層を濃縮した後、残留物を 50 Pa にて蒸留し、93 ~ 96 °C の留分として 2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1,3-ジオキソラン 8.24 g を得た。

2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1,3-ジオキソラン

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm) δ : 0.88–0.94 (m, 2H)、1.03–1.13 (m, 2H)、1.96–2.04 (m, 1H)、2.92 (d, $J=5.0$ Hz, 2H)、3.81–4.00 (m, 4H)、5.28 (t, $J=5.0$ Hz, 1H)

実施例 4

窒素雰囲気下、攪拌機、温度計および滴下ロートを備えた内容量 200 ml の 4 つ口フラスコに、プロピレングリコール 31.8 g (417 mmol、2 モル倍) および硫酸 31.28 g (312 mmol、1.5 モル倍) を加え、次いで、

5 ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン 27.96 g (208.5 mmol) をメタノール 20 g に溶解させた溶液を、攪拌下、内温 25℃ にて 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、内温を 60℃ に昇温してさらに 1 時間攪拌した後、得られた反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 g に加え、有機層と水層を分液した。得られた有機層をガスクロマトグラフィーにて分析したところ 2-

10 - (2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル) - 1, 3-ジオキサンが 27.0 g 含まれていた (収率 76%)。この有機層を濃縮した後、残留物を 50 Pa にて蒸留し、82~83℃ の留分として 2- (2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル) - 1, 3-ジオキサン 26.22 g を得た。

2- (2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル) - 1, 3-ジオキサン

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS, ppm) δ: 0.82-0.89 (m, 2H)、0.99-1.04 (m, 2H)、1.88-1.95 (m, 1H)、1.96-2.12 (m, 1H)、2.80 (dd, J=1.4 Hz, J=5 Hz, 2H)、3.78 (t, J=12 Hz, 2H)、4.06 (dd, J=5 Hz, J=12 Hz, 2H)、4.97 (t, J=5.0 Hz, 1H)

20 実施例 5

窒素雰囲気下、攪拌機、温度計および滴下ロートを備えた内容量 300 ml の 4 つ口フラスコに、メルカプトエタノール 46.8 g (400 mmol、2 モル倍) および硫酸 30.0 g (300 mmol、1.5 モル倍) を加え、次いで、

25 ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン 26.8 g (200 mmol) をメタノール 60 g に溶解させた溶液を、攪拌下、内温 25℃ にて 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、内温を 60℃ に昇温してさらに 1 時間攪拌した後、得られた反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 g に加え、得られた混合液に塩化メチルを加え有機層と水層を分液した。得られた水層をさらに塩化メチレ

ンにて3回抽出し、これを先の有機層と合わせて濃縮した後、残留物を50Paにて蒸留し、99℃の留分として2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1-オキサ-3-チオラン8.96g(収率28%)を得た。

2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1-オキサ-3-チオラン
5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , TMS, ppm) δ : 0.88-0.96 (m, 2H)、1.06-1.10 (m, 2H)、1.93-2.00 (m, 1H)、2.96-3.06 (m, 4H)、2.26 (dd, $J=6.0\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$, 1H)、3.72-3.89 (m, 2H)、4.30-4.37 (m, 1H), 5.43 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H)

10 実施例6

(a) ディーン・スターク受器を備えた内容量200mlのフラスコに、2-アミノ-4'-フルオロベンゾフェノン2.15g(10mmol)、実施例1で得られた2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1,3-ジオキサン1.56g(12mmol)、メタンスルホン酸290mg(3mmol)およびトルエン9.69gを入れ、0.25MPa、70~75℃の条件下に10時間攪拌した。この間、反応の進行に伴い副生する水を、トルエンとの共沸蒸留で留去することにより反応系外に除去した。得られた反応混合物を室温、常圧に戻した後、5質量%炭酸ナトリウム水溶液41.2g(51.5mmol)を滴下し、次いでトルエン40.5gを加えて有機層と水層を分液した。得られた有機
20 層をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、2-[2'-シクロプロピル-4'-(4''-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-1,3-ジオキサンが2.16g含まれていた(収率68.5%)。

2-[2'-シクロプロピル-4'-(4''-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-1,3-ジオキサン

25 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , TMS, ppm) δ : 0.9-1.05 (m, 2H)、1.36-1.41 (m, 2H)、2.55-2.68 (m, 1H)、3.80-3.94 (m, 1H)、4.00-4.15 (m, 2H)、5.77 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H)、7.10-7.42 (m, 8H)、7.63

(d d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 8.3 Hz , 1 H), 7.95 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H)

(b) 上記 (a) で得られた有機層に 2 質量%塩酸 20 g を加え、 40°C で 10 時間攪拌した。得られた反応混合物に、 5 質量%炭酸ナトリウム水溶液 41.2 g (51.5 mmol) を加えて有機層と水層を分液し、得られた有機層をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、 2 -シクロプロピル- 4 -($4'$ -フルオロフェニル)キノリン- 3 -カルバルデヒド 1.96 g が含まれていた (収率 93%)。

実施例 7

- 10 ディーン・スターク受器を備えた内容量 200 ml のフラスコに、 2 -アミノ- $4'$ -フルオロベンゾフェノン 2.15 g (10 mmol)、実施例 2 で得られた 2 -(2 -シクロプロピル- 2 -オキソエチル)- 5 -メチル- $1,3$ -ジオキサン 2.29 g (12 mmol)、メタンスルホン酸 290 mg (3 mmol) およびトルエン 9.69 g を入れ、 0.35 MPa 、 $80 \sim 85^\circ\text{C}$ の条件下
- 15 に 10 時間攪拌した。この間、反応の進行に伴い副生する水を、トルエンとの共沸蒸留で留去することにより反応系外に除去した。得られた反応混合物を室温、常圧に戻した後、 5 質量%炭酸ナトリウム水溶液 41.2 g (51.5 mmol) を滴下し、次いでトルエン 40.5 g を加えて有機層と水層を分液した。得られた有機層をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、 2 -[$2'$ -シクロプロピル- $4'$ -($4''$ -フルオロフェニル)キノリン- $3'$ -イル]- 5 -メチル- $1,3$ -ジオキサンが 2.73 g が含まれていた (収率 75.4%)。
- 20 トランス- 2 -[$2'$ -シクロプロピル- $4'$ -($4''$ -フルオロフェニル)キノリン- $3'$ -イル]- 5 -メチル- $1,3$ -ジオキサン
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , CDCl_3 , TMS, ppm) δ : 0.70 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H), 1.01 - 1.09 (m, 2 H), 1.36 - 1.41 (m, 2 H), 2.15 - 2.30 (m, 1 H), 3.20 (t, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 4.00 - 4.15 (m, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 7.18 - 7.42 (m, 8 H), 7.55 - 7.62

(m, 1H)、7.92 (d, J=8.3 Hz, 1H)

シス-2-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-メチル-1,3-ジオキサン

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS, ppm) δ: 1.02-1.09 (m, 2H)、1.36-1.41 (m, 2H)、1.56 (d, J=6.6 Hz, 3H)、3.34-3.38 (m, 1H)、3.80 (d, J=9.7 Hz, 1H)、3.90 (d, J=9.7 Hz, 1H)、4.05-4.15 (m, 2H)、5.43 (s, 1H)、7.18-7.42 (m, 8H)、7.55-7.62 (m, 1H)、7.93 (d, J=8.3 Hz, 1H)

10

産業上の利用可能性

本発明の製造方法によれば、医薬、農薬などの合成中間体として有用なキノリンカルバルデヒド類、例えばコレステロール生合成の律速酵素であるHMG-C

15 oA還元酵素の阻害剤として知られるキノリン系メバロノラクトン誘導体の合成中間体として有用である2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3-カルバルデヒドなどのキノリンカルバルデヒド類を、従来法に比較して短く簡単な工程で、かつ効率よく工業的に有利に製造することができる。

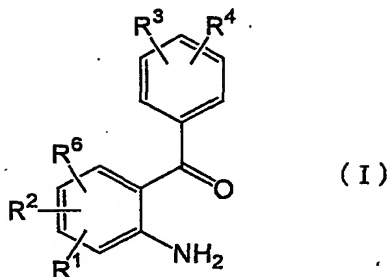
また、本発明による新規なβ-ケトアルデヒド誘導体(II-1)は酸性条件下においても安定であるため、酸性条件下で実施する上記製造方法における原料

20 として特に有利であるばかりでなく、本発明における新規な中間体であるキノリンカルバルデヒド誘導体(III)とともに、各種医薬・農薬の合成中間体として広く利用可能である。

25 本出願は、日本で出願された特願2002-322170、及び特願2002-322172を基礎としており、それらの内容は、本明細書に全て包含される。

請求の範囲

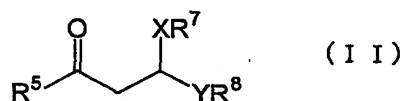
1. 一般式 (I)



10 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、または $R^9R^{10}N-$ (R^9 および R^{10} はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)を表す。また、 R^1 と R^2 は一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$

15 $-$ を表してもよい。]

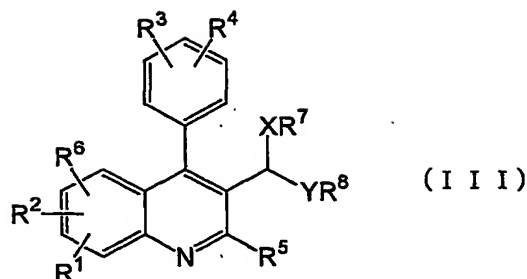
で示されるアミノベンゾフェノン類と一般式 (I I)



20 (式中、 R^5 は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 R^7 および R^8 はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよいアルキレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基もしくはアラルキレン基を表し、 X

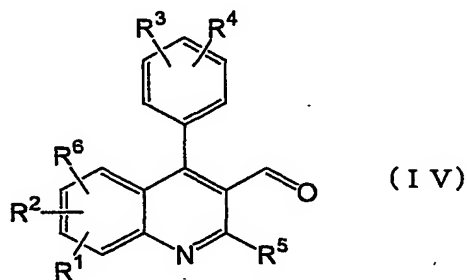
25 および Y は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される β -ケトアルデヒド誘導体を酸の存在下に反応させることにより一般式 (I I I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X および Y は上記定義のとおりである。)

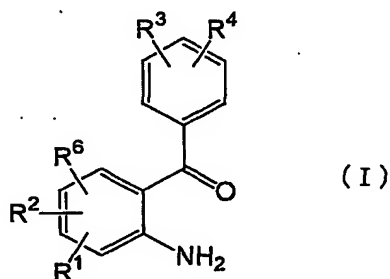
で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体を得、次いで該キノリンカルバルデヒド誘導体を加水分解することを特徴とする一般式 (IV)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上記定義のとおりである。)

で示されるキノリンカルバルデヒド類の製造方法。

2. 一般式 (I)

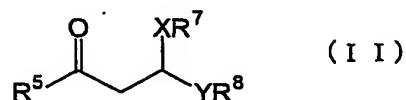


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、または $R^9R^{10}N-$ (R^9 および R^{10} はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル

基を表す。)を表す。また、 R^1 と R^2 は一緒になって $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ を表してもよい。]

で示されるアミノベンゾフェノン類と一般式 (I I)

5

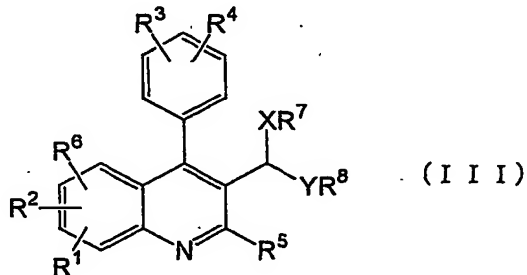


(式中、 R^5 は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 R^7 および R^8 はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよいアルキレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基もしくはアラルキレン基を表し、 X および Y は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。)

10

で示される β -ケトアルデヒド誘導体を酸の存在下に反応させることを特徴とする一般式 (I I I)

15

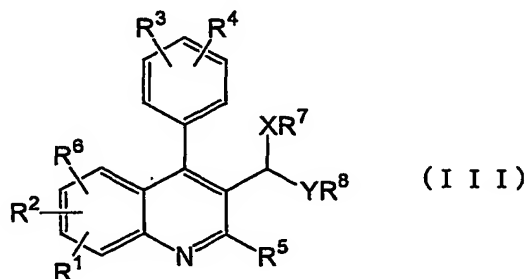


20 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X および Y は上記定義のとおりである。)

で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体の製造方法。

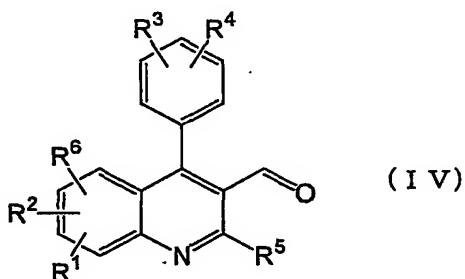
3. 一般式 (I I I)

25



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、または $R^9R^{10}N-$ (R^9 および R^{10} はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)を表す。また、 R^1 と R^2 は一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ を表してもよく、 R^5 は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 R^7 および R^8 はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよいアルキレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基もしくはアラルキレン基を表し、 X および Y は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。]

で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体を加水分解することを特徴とする一般式 (I V)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上記定義のとおりである。)

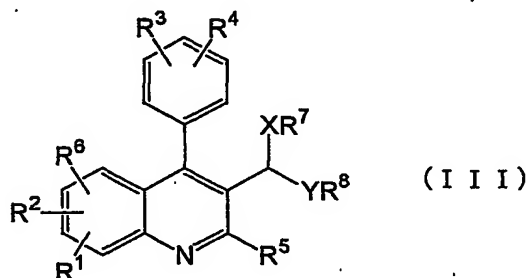
で示されるキノリンカルバルデヒド類の製造方法。

4. 各一般式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が水素原子であり、 R^4 がハロゲン原子であり、 R^5 が炭素数1~6のアルキル基であり、 R^7 および R^8 が一緒になってアルキレン基であり、 X および Y がともに酸素原子である請求の範囲第1項に記載のキノリンカルバルデヒド類の製造方法。

5. 各一般式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が水素原子であり、 R^4 がフッ素原子であり、 R^5 がシクロプロピル基であり、 R^7 および R^8 が一緒になってエチレン基、

トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または2,2-ジメチルトリメチレン基のいずれかの基であり、XおよびYがともに酸素原子である請求の範囲第4項に記載のキノリンカルバルデヒド類の製造方法。

6. 一般式 (I I I)



- 5
- 10 [式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁶はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはR⁹R¹⁰N- (R⁹およびR¹⁰はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル
- 15 基を表す。)を表す。また、R¹とR²は一緒になって-CH=CH-CH=CH-を表してもよく、R⁵は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、R⁷およびR⁸はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよい
- 20 アルキレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基もしくはアラルキレン基を表し、XおよびYは同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。]

で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体。

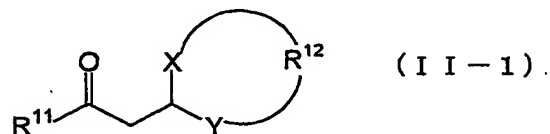
7. R¹、R²、R³およびR⁶が水素原子であり、R⁴がハロゲン原子であり、R⁵が炭素数1~6のアルキル基であり、R⁷およびR⁸が一緒になってアルキレン基
- 25 であり、XおよびYがともに酸素原子である請求の範囲第6項に記載のキノリンカルバルデヒド誘導体。

8. R¹、R²、R³およびR⁶が水素原子であり、R⁴がフッ素原子であり、R⁵がシクロプロピル基であり、R⁷およびR⁸が一緒になってエチレン基、トリメチレ

ン基、2-メチルトリメチレン基または2,2-ジメチルトリメチレン基のいずれかの基であり、XおよびYがともに酸素原子である請求の範囲第7項に記載のキノリンカルバルデヒド誘導体。

9. 一般式 (I I-1)

5



(式中、R¹¹は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、R¹²は置換基を有していてもよいアルキレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基もしくはアラルギレン基を表し、XおよびYは同一または異なってそれぞれ酸素原子または硫黄原子を表す。)

10

で示されるβ-ケトアルデヒド誘導体。

10. R¹²が置換基を有していてもよい炭素数2~6のアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である請求の範囲第9項に記載のβ-ケトアルデヒド誘導体。

15

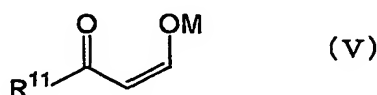
11. R¹¹が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、R¹²がエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または2,2-ジメチルトリメチレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である請求の範囲第10項に記載のβ-ケトアルデヒド誘導体。

20

12. R¹¹が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、R¹²がエチレン基であり、XおよびYがそれぞれ酸素原子および硫黄原子である請求の範囲第9項に記載のβ-ケトアルデヒド誘導体。

13. 一般式 (V)

25



(式中、R¹¹は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、Mはアルカリ金属を表す。)

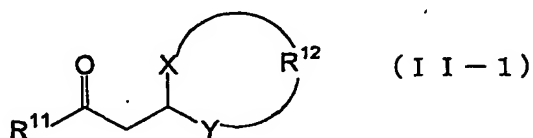
で示される金属アルコキシド化合物と、一般式 (V I)



- (式中、 R^{12} は置換基を有していてもよいアルキレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基もしくはアラルキレン基を表し、XおよびYは同一または異なってそれぞれ酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される化合物を酸の存在下に反応させることを特徴とする一般式 (I I - 1)

10



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、XおよびYは上記定義のとおりである。)

で示される β -ケトアルデヒド誘導体の製造方法。

- 1 4. R^{11} が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 R^{12} が炭素数 2~6 のアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である請求の範囲第 1 3 項に記載の製造方法。

- 1 5. R^{11} が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 R^{12} がエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または2, 2-ジメチルトリメチレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である請求の範囲第 1 4 項に記載の製造方法。

- 1 6. R^{11} が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 R^{12} がエチレン基であり、XおよびYがそれぞれ酸素原子および硫黄原子である請求の範囲第 1 3 項に記載の製造方法。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/14134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D215/14, 319/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D215/14, 319/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 535548 A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 07 April, 1993 (07.04.93), & MX 9205659 A & NO 923858 A & AU 2601292 A & CA 2079706 A & HU 62794 A & CZ 9203027 A & JP 6-329540 A & SK 302792 A & NZ 244555 A & US 6162798 A	1-5
A	EP 304063 A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 22 February, 1989 (22.02.89), & JP 1-279866 A & US 5011930 A & US 5102888 A & US 5185328 A & CA 1336714 A & US 5854259 A & US 5856336 A & US 5872130 A	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
30 January, 2004 (30.01.04)

Date of mailing of the international search report
10 February, 2004 (10.02.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/14134

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-27114 A (Sumika Fine Chemicals Co., Ltd.), 30 January, 1996 (30.01.96), (Family: none)	1-5
A	WO 01/60800 A1 (Kuraray Co., Ltd., et al.), 23 August, 2001 (23.08.01), & CA 2400977 A & AU 3234201 A & JP 2001-316369 A & JP 2001-316368 A	1-5
A	WO 94/06746 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 31 May, 1994 (31.03.94), Scheme 9 & ZA 9306732 A & JP 6-316584 A & AU 9349845 A & CN 1088204 A	1-5, 6-8
X A	HOSOKAWA, T. et al., "Palladium(II)-Catalyzed Acetalization of Terminal Olefins Bearing Ele ctron-Withdrawing Substituents with Optically Active Diols", pages 1759, upper left, reacti on flow chart, Journal of Organic Chemistry 52(9), pp. 1758-64, (1987)	9-10 11-12, 13-16
X A	HOSOKAWA, T. et al., "Catalysis of Pd(II)-Cataly zed Acetalization of Alkenes with Diols", page 166, upper right, reaction flow chart; Bulletin of the Chemical Society of Japan 63(1), pp.166-9, (1990)	9-10 11-12, 13-16
X A	BERTRAND, T. et al., "REACTIVE DES DERIVES DE CYCLOPROPYLIDENE-3 PROPYLE-I SYNTHESE D'ALCO OLS β -CYCLOPROPYLIDENIQUES", page 1705, lower left, reaction flow chart; Tetrahedron 37(9), page 1703 to 1710, (1981)	9-10 11-12, 13-16
X	JP 5-222086 A (Zaidan Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyukai), 31 August, 1993 (31.08.93), RN:139953-59-6, compound (general formula (I)) (Family: none)	9-12
X	KOZIKOWSKI, A.P. et al., "A Nitrile Oxide Based Entry to 2,3-Dihydropyran-4-ones. Synthesis of a Protected Version "Compactin Lactone" in Race mic and Optically Active Forms", Journal of Org anic Chemistry 50(6), pp.778-85, (1985); RN:94371-11-6, compound	9-12
X	ISMAILOV, A.G. et al., "Synthesis and Reaction of Cyclopentyl β -Chlorovinyl Ketone", page 39, lower left, compound; Azerbaidzhanskii Khimicheskii Zhurnal (1), pages 38 to 43, (1975)	9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14134

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUSEINOV, M.M. et al., "Synthesis of Cyclohexyl β,β -Dialkoxyethyl and β -Alkoxyvinyl Ketones", page 55, lower part, compound; Azerbaidzhanskii Khimicheskii Zhurnal (2), pages 55 to 59, (1967)	9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14134

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The special technical feature of claims 1 to 8 relates to a quinolinecarbaldehyde represented by the general formula (III). On the other hand, the special technical feature of claims 9 to 16 relates to a β -ketoaldehyde derivative represented by the general formula (II-1). The only partial structure which is common to these compounds is "X-C-Y". These compounds are hence considered to be different.

Therefore, this application does not comply with the requirement of unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/14, 319/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/14, 319/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 535548 A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 1993.04.07 & MX 9205659 A & NO 923858 A & AU 2601292 A & CA 2079706 A & HU 62794 A & CZ 9203027 A & JP 6-329540 A & SK 302792 A & NZ 244555 A & US 6162798 A	1-5
A	EP 304063 A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 1989.02.22 & JP 1-279866 A & US 5011930 A & US 5102888 A & US 5185328 A & CA 1336714 A & US 5854259 A & US 5856336 A & US 5872130 A	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.01.2004

国際調査報告の発送日

10.2.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

印

4C

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 8-27114 A (住化ファインケム株式会社) 1996. 01. 30 (ファミリーなし)	1-5
A	WO 01/60800 A1 (株式会社クラレ、他1名) 2001. 08. 23 & CA 2400977 A & AU 3234201 A & JP 2001-316369 A & JP 2001-316368 A	1-5
A	WO 94/06746 A1 (日産化学工業株式会社) 1994. 03. 31 [スキーム9] 参照 & ZA 9306732 A & JP 6-316584 A & AU 9349845 A & CN 1088204 A	1-5, 6-8
X A	HOSOKAWA, T, 他, "Palladium(II)-Catalyzed Acetalization of Terminal Olefins Bearing Electron-Withdrawing Substituents with Optically Active Diols", 第1759頁左上の反応図参照 Journal of Organic Chemistry 52(9) pp1758-64 (1987)	9-10 11-12, 13-16
X A	HOSOKAWA, T, 他, "Catalysis of Pd(II)-Catalyzed Acetalization of Alkenes with Diols", 第166頁右上の反応図参照 Bulletin of the Chemical Society of Japan 63(1) pp166-9 (1990)	9-10 11-12, 13-16
X A	BERTRAND, T, 他, "REACTIVE DES DERIVES DE CYCLOPROPYLIDENE-3 PROPYLE-I SYNTHESE D'ALCOOLS β -CYCLOPROPYLIDENIQUES" 第1705頁左下の反応図参照 Tetrahedron 37(9) pp1703-1710 (1981)	9-10 11-12, 13-16
X	JP 5-222086 A (財団法人微生物化学研究所) 1993. 08. 31 RN:139953-59-6の化合物 (一般式 (I)) (ファミリーなし)	9-12
X	KOZIKOWSKI, A. P., 他, "A Nitrile Oxide Based Entry to 2,3-Dihydro- pyran-4-ones. Synthesis of a Protected Version "Compactin Lactone" in Racemic and Optically Active Forms", Journal of Organic Chemistry 50(6) pp778-85 (1985) RN:94371-11-6の化合物参照	9-12
X	ISMAILOV, A. G., 他, "Synthesis and Reaction of Cyclopentyl β -Chlorovinyl Ketone", 第39頁左下の化合物 Azerbaidzhanskii Khimicheskii Zhurnal (1) pp38-43 (1975)	9-12
X	GUSEINOV, M. M., 他, "Synthesis of Cyclohexyl β , β -Dialkoxy- ethyl and β -Alkoxyvinyl Ketones", 第55頁下の化合物 Azerbaidzhanskii Khimicheskii Zhurnal (2) pp55-59 (1967)	9-12

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1～8の特別な技術的特徴は、一般式 (I I I) で示されるキノリンカルバルデヒドに関するものである。一方、請求の範囲9～16の特別な技術的特徴は、一般式 (I I - 1) で示されるβ-ケートアルデヒド誘導体に関するものである。これらの化合物に共通する部分構造は「X-C-Y」のみであり、これらは異なる化合物であると認められる。したがって、本出願は発明の単一性の要件を満たしていない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。